

Alicja Borodako, Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Częstość występowania autoimmunizacyjnej cukrzycy ciężarnych

The frequency of autoimmune gestational diabetes

STRESZCZENIE

WSTĘP. Cukrzyca ujawniająca się w okresie ciąży to najczęściej cukrzyca typu 2, ale istnieje grupa pacjentek, u których cukrzyca ciężarnych (GDM) jest sygnałem rozwijającej się cukrzycy typu 1. O toczącym się procesie autoimmunizacyjnym świadczą krążące we krwi przeciwciała skierowane przeciwko antygenom wysp trzustkowych. Celem niniejszej pracy było określenie częstości autoimmunizacyjnej cukrzycy ciężarnych.

MATERIAŁ I METODY. Do badania włączono 184 kolejnych pacjentek z rozpoznaną GDM oraz 63 pacjentki z wykluczoną GDM. U 246 ciężarnych wykonano komplet badań immunologicznych na obecność przeciwciał GADA, IA-2A i ICA.

WYNIKI. Częstość przeciwciał stwierdzono u 18,6% pacjentek z GDM oraz u 17,3% badanych z nieprawidłowym wynikiem testu przesiewowego. W grupie pacjentek GDM G/B częstość przeciwciał wynosiła 21,43%, w grupie GDM G/A — 15,29%. Najczęstszym pojedynczym przeciwciałem były GADA (16,9%), następnie ICA (4,4%) i IA-2A (3,8%). W grupie GDM G/B więcej niż jedno przeciwciało odnotowano u 9,18% pacjentek, w grupie GDM G/A — 1,18%.

WNIOSKI. Częstość autoimmunizacyjnej GDM wynosi 18,6%. W przypadku podejrzenia autoimmunizacyjnej GDM należy wykonać jako pierwsze oznaczenie badanie na obecność przeciwciał GADA, gdyż są one

obecne u 91% kobiet w ciąży z autoimmunizacyjną postacią cukrzycy. Rozwijająca się w ciąży autoimmunizacyjna cukrzyca ciężarnych może się objawiać niewielkimi zaburzeniami węglowodanowymi, niewykrywalnymi nawet przy zastosowaniu testu diagnostycznego. Dlatego każdy stopień zaburzeń węglowodanowych wymaga czujności diabetologicznej.

Słowa kluczowe: cukrzyca ciężarnych, GDM, GADA, IA-2A, ICA

ABSTRACT

BACKGROUND. Women with GDM have a considerable risk of developing type 2 diabetes later in life, but the risk of developing type 1 diabetes is also increased. The presence of circulating autoantibodies against beta cells antigens is a detectable marker of an ongoing destructive process in islet cells. The aim of this work was to determine the frequency of GDM who displays presence of autoantibodies against beta cells antigens.

MATERIAL AND METHODS. The research included 184 GDM patients and 63 pregnant women without GDM. 246 pregnant women were tested for the presence of GADA, IA-2A, ICA.

RESULTS. The frequency of autoantibodies was found in 18.6% GDM patients and 17.3% in the group with positive screening test. In the GDM G/B group the frequency of autoantibodies was found to be 21.4%, while in GDM G/A — 15.29%. The most common single autoantibody was respectively: GADA (16.9%), then ICA (4.4%) and IA-2A (3.8%). In the GDM G/B group more than one autoantibody was present in 9.18% patients, while in GDM G/A — only 1.18%.

CONCLUSIONS. The frequency of autoimmune gestational diabetes is 18.6%. In the case of suspicion

Adres do korespondencji: lek. Alicja Borodako
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych UJ
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
e-mail: aborodako@go2.pl

Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 11, 405-413

Copyright © 2007 Via Medica

Nadesłano: 20.11.2007 Przyjęto do druku: 30.11.2007

Praca finansowana ze środków na naukę w latach 2006-2007 jako projekt badawczy.

of autoimmune GDM, first of all GADA should be tested, since they are found in 91% cases of autoimmune diabetes. A developing autoimmune GDM can be manifested even in discrete carbohydrates disorders, which are even not detected during diagnostic test. Therefore all of carbohydrates disorders should be carefully analyzed by diabetologists.

Key words: gestational diabetes, GDM, GADA, IA-2A, ICA

Wstęp

Cukrzyca ciążynych (GDM, *gestational diabetes mellitus*) to wszelkiego rodzaju zaburzenia gospodarki węglowodanowej, rozpoznane lub wykryte podczas ciąży, niezależnie od etiologii, sposobu leczenia oraz obecności lub braku tych zaburzeń po zakończeniu ciąży [1–3]. Definicja nie wyklucza możliwości istnienia przed ciążą cukrzycy, której nie wykryto do czasu wizyty lekarskiej w trakcie ciąży, wyklucza natomiast przypadki cukrzycy rozpoznanej przed ciążą. Cukrzyca należy do najczęstszych zaburzeń metabolicznych wnikających przebieg ciąży. Częstość GDM określa się na 1–14%, w zależności od badanej populacji oraz kryteriów rozpoznania cukrzycy. Dla populacji polskiej wynosi ona około 3% [4]. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) GDM stanowi, oprócz cukrzycy typu 1, typu 2 oraz innych określonych typów cukrzycy, jedną z czterech głównych postaci klinicznych tej heterogennej jednostki chorobowej [1, 3, 5]. U większości pacjentek, u których rozpoznaje się cukrzycę ciążynych (70–80%), po zakończeniu ciąży wartości glikemii się normalizują. Pacjentki te pozostają jednak w grupie ryzyka rozwoju w przyszłości zaburzeń węglowodanowych. Cukrzyca ujawniająca się w okresie ciąży to najczęściej rozwijająca się lub obecna cukrzyca typu 2 [6–8]. Istnieje jednak grupa około 10–20% pacjentek, u których GDM jest sygnałem obecnej lub rozwijającej się cukrzycy typu 1 [9].

O toczącym się procesie autoimmunizacji świadczą krążące we krwi autoprzeciwciała skierowane przeciwko różnym antygenom wysp trzustkowych oraz przeciwko insulinie endogennej. Cztery spośród nich okazały się najbardziej przydatne jako marker autoimmunizacji w cukrzycy typu 1: przeciwciała przeciwwyspowe (ICA, *islet cell autoantibodies*), przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADA, *glutamic acid decarboxylase*

autoantibodies), przeciwciała przeciwinulinowe (IAA, *insulin autoantibodies*) oraz przeciwciała przeciwko fosfatazie tyrozyny białkowej (IA-2A, *protein tyrosine phosphatase-related protein 2 molecule*) [10–12]. W badaniach Petersena i wsp. [13] u wszystkich pacjentek, u których w okresie ciąży stwierdzono obecność przeciwciał GADA, cukrzyca typu 1 rozwinęła się w ciągu kilku miesięcy po porodzie. Również w fińskim badaniu wykazano, że ciąża dobrze „identyfikuje” grupę kobiet charakteryzujących się wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości [14]. Wykazano, że u około 10% pacjentek cukrzyca rozwinie się w okresie 6 lat, z czego aż u połowy będzie to cukrzyca typu 1 [14].

Wczesne rozpoznanie podłoża choroby może zapobiec powikłaniom związanym z klinicznym ujawnieniem się cukrzycy typu 1, poprzez monitorowanie pacjentek oraz wczesne rozpoczęcie leczenia. Ponadto w chwili pojawienia się programów hamujących lub zapobiegających rozwojowi cukrzycy typu 1, osoby z autoimmunizacyjną cukrzycą ciążynych będą stanowić kolejną grupę zagrożoną rozwojem cukrzycy typu 1, kwalifikującą się do wdrożenia programów interwencyjnych.

Celem niniejszej pracy było określenie częstości występowania GDM z obecnymi przeciwciałami przeciwko antygenom wysp trzustkowych w badanej populacji kobiet w ciąży.

Materiał i metody

Do badania włączono 247 kobiet w ciąży objętych opieką Poradni dla Kobiet Ciążynych z Cukrzycą przy Klinice Chorób Metabolicznych. Wszystkie pacjentki wyraziły zgodę na udział w badaniach. Większość chorych z podejrzeniem GDM na podstawie nieprawidłowego testu przesiewowego z obciążeniem 50 g glukozy kierowali do Poradni lekarze ginekolodzy, ale także diabetolodzy. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego.

U 246 pacjentek wykonano zestaw badań immunologicznych obejmujący ocenę obecności przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego, przeciwko IA-2 oraz ICA (1 pacjentkę wykluczono z analizy ze względu na brak wykonanego pełnego zestawu badań immunologicznych).

Cukrzycę ciążynych rozpoznano lub wykluczono na podstawie:

- testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) z obciążeniem 75 g glukozy (n = 213);
- testu przesiewowego z obciążeniem 50 g glukozy (n = 34).

Test tolerancji glukozy wykonano i interpretowano według zaleceń WHO i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [2, 5].

Badania immunologiczne wykonano w trakcie pierwszej wizyty pacjentek w Poradni dla Kobiet Ciężarnych z cukrzycą, a więc z reguły między 24. a 28. tygodniem ciąży.

Przeciwciała antyGAD oznaczono metodą ELISA (Diaplets Anti-GAD plus, Euroimmun), zgodnie z instrukcją producenta, bez modyfikacji. Jest to analiza ilościowa pozwalająca na wykrycie w surowicy ludzkich przeciwciał IgG przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego. Czułość metody wynosi 92%, swoistość — 98%. W porównaniu z metodą RIA czułość testu wynosi 96%, swoistość — 98%. Analiza składała się z 4 kolejnych inkubacji:

- z kalibratorami, negatywną i pozytywną kontrolą oraz badanymi surowicami;
- z antygenem GAD;
- z koniugatem;
- z substratem, a następnie z odczytu fotometrycznego przy długości fali 450 nm i 405 nm przy użyciu czytnika firmy BIORAD. Za wynik dodatni uznano wartość przynajmniej 10 j.m./ml.

Przeciwciała IA-2A oznaczano metodą ELISA (Diapletes Anti IA-2, Euroimmun), zgodnie z instrukcją producenta, bez modyfikacji. Jest to analiza ilościowa, pozwalająca na wykrycie w surowicy ludzkich przeciwciał IgG przeciw fostatazie tyrozyny białkowej. Czułość metody wynosi 66%, swoistość — 99%. W porównaniu z metodą RIA czułość testu wynosi 95%, swoistość — 100%. Za wynik dodatni uznano wartość przynajmniej 20 j.m./ml. Analiza składała się z 4 inkubacji:

- z rozcieńczonymi badanymi surowicami, 5 kalibratorami oraz pozytywną i negatywną kontrolą;
- z antygenem IA-2;
- z koniugatem;
- z substratem, a następnie z pomiaru fotometrycznego przy długości fali 450 nm i 405 nm.

Przeciwciała przeciwwyspowe (ICA) oznaczono metodą immunofluorescencji pośredniej. Do testu wykorzystywano skrawki tkankowe małpiej trzustki [odczynniki Pancreas (Monkey), Euroimmun]. Jest to test ilościowo-jakościowy pozwalający na wykrycie w surowicy przeciwciał przeciwwyspowych. Przeprowadzano przedłużoną do 18 godzin inkubację skrawków trzustki małpy z rozcieńczonymi surowicami (25 μ l) w wilgotnej komorze w temperaturze pokojowej, a następnie 30-minutową inkubację z surowicą kozią zawierającą znakowane fluoresceiną przeciwciała dla ludzkiego IgG (20 μ l). Po każdym etapie wykonywano płukanie buforem fosfora-

nowym (3 \times 10 min). Ocenę w mikroskopie fluorescencyjnym przeprowadzały niezależnie 2 osoby. Za wynik dodatni uznano świecenie wysp trzustkowych w preparatach inkubowanych z surowicą rozcieńczoną 1:10. Preparat z badaną surowicą porównano z równocześnie przeprowadzonym oznaczeniem z kontrolnymi surowicami — zawierającą przeciwciała (dodatnią) i niezawierającą przeciwciał (ujemną).

Pacjentki podzielono na następujące grupy:

- **grupa 1** — z cukrzycą ciężarnych i obecnymi przeciwciałami przeciwko antygenom wysp trzustkowych:
 - grupa 1a — z obecnym 1 typem przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych,
 - grupa 1b — z obecnym więcej niż 1 typem przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych;
- **grupa 2** — z cukrzycą ciężarnych i nieobecnymi przeciwciałami przeciwko antygenom wysp trzustkowych;
- **grupa 3** — bez cukrzycy ciężarnych:
 - grupa 3a — z nieobecnymi przeciwciałami przeciwko antygenom wysp trzustkowych,
 - grupa 3b — z obecnymi przeciwciałami przeciwko antygenom wysp trzustkowych.

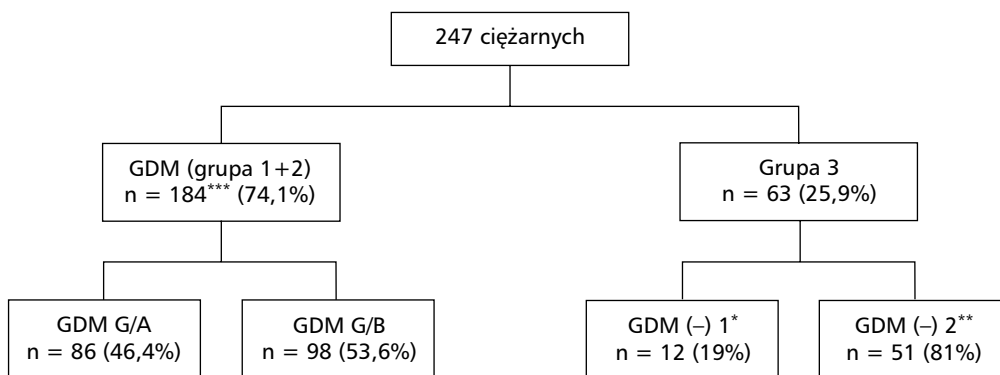
Analiza statystyczna

Określano częstość występowania poszczególnych przeciwciał u pacjentek z rozpoznaną cukrzycą ciężarnych (grupa 1 i 2) oraz w grupie z wykluczoną GDM (grupa 3).

Wyniki

Badaniem objęto 247 kolejnych kobiet w ciąży, które wyraziły zgodę na udział w nim, będących pod opieką Poradni Cukrzycowej dla Kobiet Ciężarnych. Spośród 184 kobiet w ciąży z rozpoznaną GDM u 86 (46,4%) stosowano leczenie wyłącznie dietą, a u 98 (53,6%) — dietą i insuliną. W grupie 63 pacjentek, u których nie rozpoznano GDM, 51 (81%) miało dodatni wynik testu przesiewowego w kierunku cukrzycy ciężarnych, ale prawidłowy rezultat testu diagnostycznego (ryc. 1).

W grupie pacjentek z rozpoznaną GDM obecność przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych stwierdzono u 18,6%, z czego u 13,1% odnotowano tylko 1 rodzaj przeciwciał, u 5,46% — więcej niż 1 typ. W grupie pacjentek leczonych insuliną u 5. pacjentki obserwowano przynajmniej 1 rodzaj przeciwciał, u co 10. — więcej niż 1 rodzaj. W tabeli 1 przedstawiono częstość występowania przeciwciał w grupie pacjentek z rozpoznaną cukrzycą ciężarnych, z uwzględnieniem podziału na klasy według White.



Rycina 1. Charakterystyka badanej grupy. *Kobiety w ciąży, u których wykonano tylko test OGTT 75 g glukozy; **kobiety w ciąży z nieprawidłowym wynikiem testu przesiewowego i prawidłowym rezultatem testu diagnostycznego w kierunku cukrzycy ciężarnych; ***do dalszej analizy włączono 183 pacjentki z rozpoznaną cukrzycą ciężarnych, u których oznaczono komplet badań immunologicznych

Tabela 1. Obecność przeciwciał u pacjentek z rozpoznaną cukrzycą ciężarnych

	GDM (n = 183)	GDM G/A (n = 85)	GDM G/B (n = 98)
Obecność przeciwciał, n (%)	34 (18,6%)	13 (15,29%)	21 (21,43%)
1 przeciwciało, n (%)	24 (13,1%)	12 (14,12%)	12 (12,24%)
> 1 przeciwciało, n (%)	10 (5,46%)	1 (1,18%)	9 (9,18%)

GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca ciężarnych

Zaskakującym wynikiem okazała się stosunkowo wysoka częstość obecnych przeciwciał w grupie, w której wykluczono GDM (14,28%). Zwraca uwagę fakt, że u wszystkich kobiet w ciąży z tej grupy, u których stwierdzono obecne przeciwciała, wynik testu przesiewowego w aktualnej ciąży był nieprawidłowy, a rezultat testu diagnostycznego w kierunku GDM — prawidłowy. W grupie tej przynajmniej 1 typ przeciwciał był obecny u 17,3% kobiet, rzadko natomiast występował więcej niż 1 rodzaj przeciwciał (1,92%). Wyniki przedstawiono w tabeli 2.

W tabeli 3 przedstawiono częstość występowania poszczególnych przeciwciał w badanych gru-

pach. Najczęściej wykrywanym typem przeciwciał we wszystkich grupach był GADA, w grupie GDM u 16,9% pacjentek stwierdzono obecność GADA, w tym w grupie leczonej insuliną odsetek ten osiągał 20,41%. W grupie, w której wykluczono GDM, obecność GADA stwierdzono u 12,69% ciężarnych. Najradszym obserwowanym typem przeciwciał były IA-2A. W grupie GDM obecność IA-2A stwierdzono u 3,8% kobiet w ciąży, w tym w grupie GDM G/B — u 5,1%. U żadnej kobiety w ciąży z grupy z wykluczoną GDM nie wykryto IA-2A. Przeciwciała ICA występowały z częstością 4,4% w grupie z cukrzycą ciężarnych, w tym w grupie GDM G/B, podobnie jak pozostałe przeciwciała, w wyższym odsetku (7,14%).

Tabela 2. Obecność przeciwciał w grupie, w której wykluczono cukrzycę ciężarnych

	Grupa 3 (n = 63)	GDM (-) 1* (n = 11)	GDM (-) 2** (n = 52)
Obecność przeciwciał, n (%)	9 (14,28%)	0 (0%)	9 (17,3%)
1 typ przeciwciał, n (%)	8 (12,69%)	0 (0%)	8 (15,38%)
> 1 typ przeciwciał, n (%)	1 (1,58%)	0 (0%)	1 (1,92%)

*Kobiety w ciąży, u których wykonano tylko test OGTT 75 g glukozy; **kobiety w ciąży z nieprawidłowym wynikiem testu przesiewowego i prawidłowym rezultatem testu diagnostycznego w kierunku cukrzycy ciężarnych; GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca ciężarnych

Tabela 3. Obecność przeciwciał GADA, IA-2A i ICA w badanych grupach

	GDM (n = 183)	GDM G/A (n = 85)	GDM G/B (n = 98)	Grupa 3 (n = 63)	GDM (-) 1* (n = 11)	GDM (-) 2** (n = 52)
GADA, n (%)	31 (16,90%)	11 (13,95%)	20 (20,41%)	8 (12,69%)	0 (0%)	8 (15,38%)
IA-2A, n (%)	7 (3,80%)	2 (3,33%)	5 (5,10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ICA, n (%)	8 (4,40%)	1 (1,18%)	7 (7,14%)	2 (3,17%)	0 (0%)	2 (3,84%)

*Kobiety w ciąży, u których wykonano tylko test OGTT 75 g glukozy; **kobiety w ciąży z nieprawidłowym wynikiem testu przesiewowego i prawidłowym rezultatem testu diagnostycznego w kierunku cukrzycy ciężarnych; GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca ciężarnych; GADA (*glutamic acid decarboxylase autoantibodies*) — przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego; IA-2A (*protein tyrosine phosphatase-related protein 2 molecule*) — przeciwciała przeciwko fosfatazie tyrozyny białkowej; ICA (*islet cell autoantibodies*) — przeciwciała przeciwwyspowe

Zwraca uwagę wyższa częstość przeciwciał GADA i ICA w grupie, w której wykluczono GDM na podstawie testu diagnostycznego w kierunku cukrzycy, a w której stwierdzono nieprawidłowy wynik testu przesiewowego, w porównaniu z grupą GDM G/A.

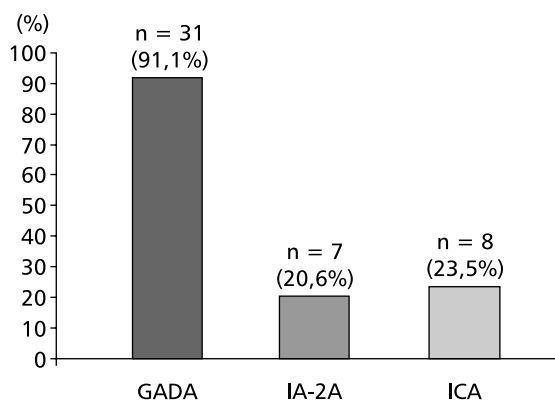
W grupie 1 najczęściej obserwowanymi przeciwciałami były GADA (91,1%). Przeciwciała IA-2A stwierdzono u 20,6% pacjentek, a ICA — u 23,5%. Wyniki przedstawiono na rycinie 2.

W obrębie grupy 1 tylko jeden rodzaj przeciwciał (grupa 1a) był obecny u 70,6% kobiet w ciąży. U 29,4% pacjentek stwierdzono więcej niż 1 rodzaj przeciwciał — grupa 1b (ryc. 3).

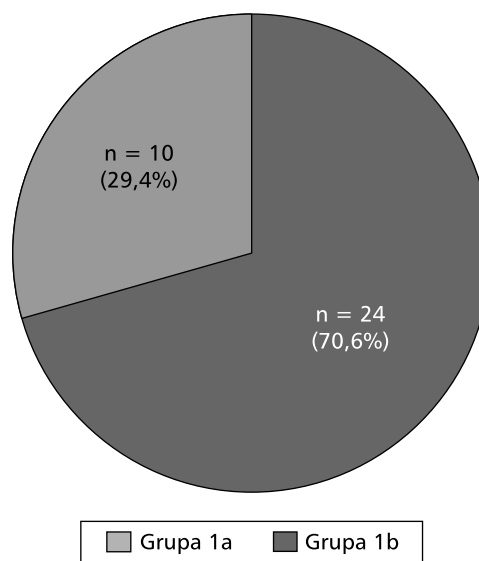
Wśród pacjentek z grupy 1a u 87,5% stwierdzono przeciwciała GADA, u 4,1% IA-2A, a u 8,33% — ICA. W grupie 1b u wszystkich pacjentek stwierdzono obecność GADA, a u 60% IA-2A i u 60% — ICA (ryc. 4).

W grupie, w której wykluczono GDM, najczęściej stwierdzano obecność przeciwciał dla GADA (88,8%), rzadziej ICA (22,2%). Obecności przeciwciała IA-2A nie stwierdzono u żadnej pacjentki (ryc. 5).

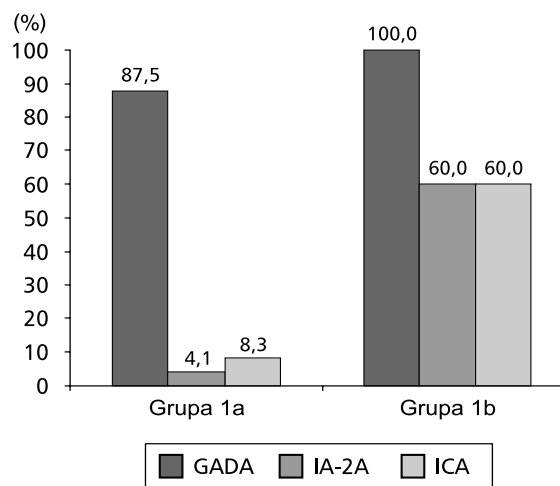
U 88,9% ciężarnych z wykluczoną GDM i obecnymi przeciwciałami przeciwko antygenom wysp



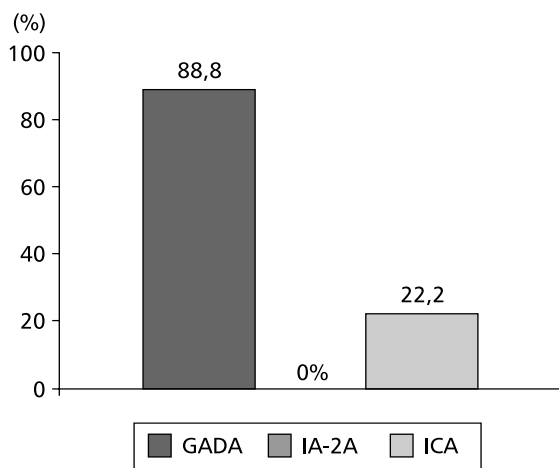
Rycina 2. Obecność przeciwciał GADA, IA-2A, ICA w grupie 1



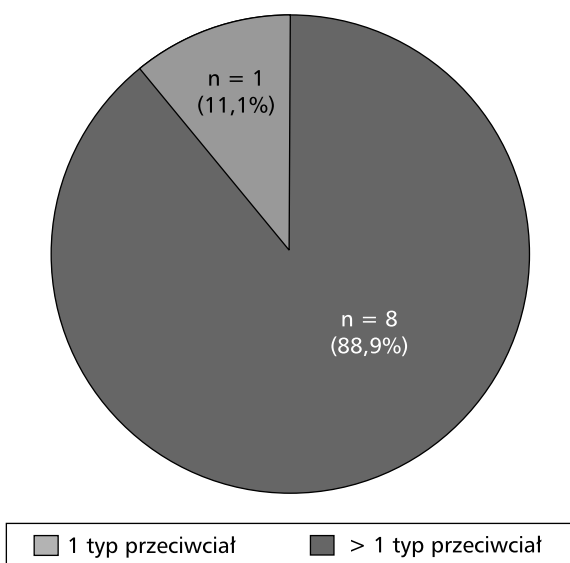
Rycina 3. Częstość przynależności do grupy 1a i 1b w obrębie grupy 1



Rycina 4. Obecność GADA, IA-2A i ICA w grupie 1a i 1b



Rycina 5. Obecność przeciwciał GADA, IA-2A, ICA w grupie 3



Rycina 6. Liczba obecnych typów przeciwciał w grupie 3b

trzustkowych stwierdzono obecność tylko 1 typu przeciwciał, a u 11,1% zaobserwowano więcej niż 1 typ (ryc. 6).

Dyskusja

Obecność przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych w ciąży powikłanej cukrzycą jest silnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 w przyszłości. W niniejszej pracy określono częstość występowania przeciwciał w populacji pacjentek z rozpoznaną GDM, a także w grupie badanych z dodatnim wynikiem testu przesiewowego, ale prawidłowym rezultatem testu diagnostycznego, oraz w grupie kobiet w ciąży, u których wykluczono cukrzycę ciężarnych jedynie na podstawie testu diagnostycznego. W przebadanej grupie 247 kobiet w ciąży 74,1 % stanowiły pacjentki z rozpoznaną GDM,

z czego 46,4% było leczonych wyłącznie dietą, a 53,6% dietą i insuliną. Grupę, w której wykluczono cukrzycę ciężarnych, stanowiły 63 (25,9%) kobiety w ciąży, z czego u 81% stwierdzono dodatni wynik testu przesiewowego. Obecność przeciwciał odnotowano u 18,6% pacjentek z rozpoznaną GDM oraz u 17,3% badanych z nieprawidłowym wynikiem testu przesiewowego. Przypadki kobiet w ciąży z nieprawidłowym wynikiem testu przesiewowego stanowią ostatnio przedmiot dużego zainteresowania diabetologów, gdyż każdy stopień zaburzeń węglowodanowych wiąże się z ryzykiem powikłań okołoporodowych. W niniejszej pracy jako w pierwszej przedstawiono częstość występowania przeciwciał w tej grupie chorych. Wskazuje ona na podobną częstość ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 jak w grupie pacjentek z rozpoznaną cukrzycą ciężarnych. Pokazuje także pewien stopień niedoskonałości testu z obciążeniem 75 g glukozy jako postępowania diagnostycznego stosowanego w celu rozpoznania cukrzycy ciężarnych. Wydaje się, że pacjentki z nieprawidłowym wynikiem testu przesiewowego również powinny podlegać obserwacji diabetologicznej.

Cukrzyca ciężarnych jest predyktorem wystąpienia w przyszłości cukrzycy. Większość przypadków to rozwijająca się cukrzyca typu 2 [15]. Istnieje jednak grupa pacjentek zagrożona rozwojem cukrzycy typu 1. Spostrzeżenie to pojawiło się po raz pierwszy w badaniach Buscharda i wsp. [16]. Zwrócono wówczas uwagę, że w dużej grupie pacjentek z cukrzycą typu 1 pierwsze objawy choroby pojawiały się podczas ciąży właśnie w postaci GDM. W kolejnych badaniach wykazano, że obecność 2 lub więcej przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych (GADA, IA-2A, ICA lub IAA) jest silnym predyktorem wystąpienia w przyszłości cukrzycy typu 1 u krewnych I stopnia [17, 18] oraz u pacjentek z GDM [19].

W pracy podjęto szczegółowe badanie nad chorymi z rozpoznaną GDM w celu określenia częstości występowania przeciwciał GADA, IA-2A oraz ICA. W grupie 183 kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciężarnych częstość występowania przeciwciał oceniono na około 18,6%. Podobną częstość występowania przeciwciał stwierdzono w badaniach populacji niemieckiej (18,1%) [19]. Obecność przeciwciał odnotowano częściej w grupie pacjentek leczonych insuliną, GDM G/B (21,43%), w porównaniu z pacjentkami leczonymi wyłącznie dietą, GDM G/A (15,29%), co jest zgodne z wynikami wcześniejszych badań [19–21]. Najczęstszym stwierdzanym rodzajem przeciwciał były GADA (16,9%), następnie ICA (4,4%) i IA-2A (3,8%). Jest to ważne spostrzeżenie w kontekście wcześniejszych obserwacji, w których zwrócono

uwagę na krótszy okres remisji, w jakim nie ma konieczności stosowania insuliny u pacjentów, u których stwierdza się obecność GADA (mediana = 6 miesięcy), w stosunku do pacjentów bez GADA (mediana = 30 miesięcy) [13]. Z kolei w innym badaniu wykazano [19], że przeciwciała GADA wykazują najwyższą czułość (63%) w identyfikowaniu pacjentek zagrożonych rozwojem cukrzycy typu 1. W momencie oznaczenia 2 rodzajów przeciwciał (GADA i IA-2A) czułość testu wzrasta do 74% [19]. Ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 w okresie 2 lat od porodu rośnie wraz z liczbą obecnych typów przeciwciał w momencie porodu [19]. W przypadku obecności 1 rodzaju przeciwciał ryzyko wynosi 17%, w sytuacji obecnych 2 typów przeciwciał wynosi już 61%, a 3 typów przeciwciał — 84% [19]. W niniejszym badaniu u 13,1% pacjentek z rozpoznaną GDM był obecny tylko 1 rodzaj przeciwciał, a u 5,46% — więcej niż 1 typ. Ponadto w grupie leczonej insuliną częściej stwierdzano obecność przeciwciał w stosunku do grupy stosującej wyłącznie dietę (21,43% vs. 15,29%) i dotyczyło to więcej niż 1 typu przeciwciała (9,18% vs. 1,18%). Warto zwrócić uwagę, że u 91,1% ciężarnych, u których stwierdzano obecność przeciwciał, były obecne GADA, u 23,5% — ICA, a u 20,6% — IA-2A. Wobec powyższych wyników i przedstawionych danych z piśmiennictwa w grupie GDM G/B można stwierdzić, że co 5. pacjentka znajduje się w grupie dużego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1, a co 10. cechuje się istotnym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 1 w ciągu 2 lat.

Przeciwciała w okresie ciąży są silnymi predyktorami rozwoju cukrzycy typu 1 w przyszłości, a dodatnie przeciwciała GADA mają największą czułość, nawet wtedy, gdy są wykrywane w ciąży bez cukrzycy [13, 19, 21–27]. W niniejszym badaniu dosyć nieoczekiwanym wynikiem w grupie z wykluczoną GDM była stosunkowo wysoka częstość przeciwciał przeciw antygenom wysp trzustkowych (14,28%). Warto podkreślić obserwację, że wszystkie pacjentki z wykluczoną GDM, u których stwierdzono przeciwciała, należały do grupy ciężarnych, które miały dodatni wynik testu przesiewowego w kierunku cukrzycy, a prawidłowy rezultat testu diagnostycznego. Częstość przeciwciał w tej grupie wynosiła 17,3%, co było wynikiem porównywalnym z klasą GDM G/A (15,29%). Wyniki te korelują z wcześniejszymi obserwacjami, gdzie zwrócono uwagę na dużą częstość występowania przeciwciał u kobiet z niewielkimi zaburzeniami węglowodanowymi w ciąży [grupy określane czasem jako nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*)]. W badaniach, które przeprowadzili Dozio i wsp. [28], częstość prze-

ciwiał ICA wynosiła 6%, podczas gdy innych przeciwciał nie zaobserwowano. Nieco odmienne wyniki przedstawiono w badaniach włoskich [20], gdzie częstość przeciwciał w grupie IGT była 2-krotnie wyższa niż w grupie GDM (17,9% vs. 8,9%). W niniejszym badaniu najczęstszymi stwierdzanymi przeciwciałami były GADA (u 88,8% ciężarnych), u 22,2% pacjentek stwierdzono obecność ICA. W tej grupie chorych nie stwierdzono obecności przeciwciał IA-2A, co nie było zaskoczeniem, gdyż uważa się, że przeciwciała IA-2A wiążą się z gwałtownym uszkodzeniem komórek beta wysp trzustkowych i mogą służyć jako marker poprzedzający bezpośrednio cukrzycę typu 1 [18, 29]. Wobec tej obserwacji oraz faktu wystąpienia w ciąży bardzo dyskretnych zaburzeń węglowodanowych można przypuszczać, że toczący się proces autoimmunizacyjny został wykryty nieco wcześniej niż u pacjentek z GDM, ale wymaga to jeszcze dalszych badań. Informacja ta może nabrać istotnego znaczenia w momencie wprowadzenia programów prewencyjnych. Na uwagę zasługuje też fakt, że podobnie jak w innych badaniach [20, 27], u większości pacjentek (89%) stwierdzano obecność wyłącznie przeciwciała 1 typu. Istotna jest również informacja, że w grupie kobiet w ciąży, u których wykonano test diagnostyczny jako jedyne badanie, i które uzyskały prawidłowy wynik, nie stwierdzono obecności przeciwciał. Wiąże się to z wcześniejszymi obserwacjami, w których częstość przeciwciał w grupie kontrolnej pacjentek ciężarnych była bardzo niska, porównywalna z częstością przeciwciał w populacji ogólnej [14, 17, 20, 30, 31].

Wobec powyższych informacji celowa wydaje się perspektywna opieka nad kobietami w ciąży, u których są obecne nawet niewielkiego stopnia zaburzenia węglowodanowe, na przykład wyrażone wynikiem testu przesiewowego, gdyż u części pacjentek mogą być one zwiastunem cukrzycy typu 1.

Mimo że istnieje ogólny konsensus w sprawie konieczności aktywnego poszukiwania GDM, o tyle kryteria i sposób diagnostyki tego schorzenia budzą obecnie wiele kontrowersji [3, 32]. Zwraca się uwagę na konieczność ujednolicenia kryteriów rozpoznania cukrzycy ciężarnych. W niniejszym badaniu zwrócono uwagę na grupę pacjentek, u których stwierdzono nieprawidłowy wynik testu przesiewowego, a prawidłowy wynik testu diagnostycznego w kierunku cukrzycy. W grupie tej odsetek pacjentek, u których wykazano obecność przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych, był porównywalny z grupą chorych na GDM, podczas gdy w grupie ciężarnych, u których wykonano jedynie test diagnostyczny i wyniki były prawidłowe, nie stwierdzono

obecności przeciwciał. Wydaje się, że zarówno test przesiewowy, jak i diagnostyczny pozwalają na wskazanie różnych grup pacjentek. Obserwacje te są zbieżne z wynikami innych badań [33–38]. Zwraca się także uwagę na zwiększone ryzyko powikłań okołoporodowych, w tym zwłaszcza makrosomii u ciężarnych, u których stwierdzono dodatni wynik testu przesiewowego, a prawidłowy wynik testu diagnostycznego, a także w grupie ciężarnych, które w teście diagnostycznym spełniały kryterium IGT według WHO [33–38]. Odpowiedzi na pytanie o sposób diagnostyki cukrzycy ciężarnych należy także szukać w jeszcze nieopublikowanych wynikach badania HAPO (<http://medpagetoday.com>). W badaniu potwierdzono, że zależność między wartością glikemii a ryzykiem powikłań okołoporodowych jest obecna, nawet przy wartościach glikemii, które według obecnych kryteriów nie spełniają kryteriów rozpoznania cukrzycy ciężarnych. Wyniki niniejszej pracy stanowią również przyczynek do dyskusji, czy powinno się stosować 1-, czy 2-etapową diagnostykę GDM. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne dopuszcza obie możliwości, ale wydaje się, że należy dążyć do wykonania, jeśli to możliwe, jednoczesnej diagnostyki za pomocą testu diagnostycznego. Być może konsensusem w sprawie ujednolicenia kryteriów byłoby oznaczanie glikemii w trakcie obciążenia 75 g glukozy również po godzinie, ale wymaga to jeszcze przeprowadzenia dalszych badań.

PIŚMIENICTWO

- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 10): S5–S20.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia Kliniczne Dotyczące Postępowania u Chorych na Cukrzycę 2007. *Diabetol. Prakt.* 2007; 8 (supl. A): A41–A45.
- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (supl. 1): S88–S90.
- Wójcikowski C., Królikowska B., Konarzewska J. i wsp. Częstość cukrzycy ciężarnych (GDM) w Polsce w badaniach przesiewowych. *Ginekol. Pol.* 2002; 73: 811–816.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication: report a WHO consultation. Geneva 1999.
- Damm P., Kuhl C., Bertelsen A., Molsted-Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 607–616.
- O'Sullivan J.B. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991; 40 (supl. 2): 131–135.
- Konarzewska J., Wójcikowski C. Ryzyko wystąpienia cukrzycy po ciąży powikłanej cukrzycą ciążową. *Ginekol. Pol.* 2004; 75: 754–759.
- Amos A.F., McCarty D.J., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complication: estimates and projections to the year 2010. *Diabet. Med.* 1997; 14 (supl. 5): S1–S85.
- Schatz D., Winter W. Recent advances in the immunopathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr. Opin. Pediatr.* 1995; 7: 459–465.
- Verge C., Stenger D., Bonifacio E. i wsp. Combined use of autoantibodies (IA-2A, GADA, IAA, ICA) in diabetes type 1. *Diabetes* 1998; 47: 1857–1866.
- Barker J.M., Barriga K.J., Yu L. i wsp. Diabetes Autoimmunity Study in the Young. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3896–3902.
- Petersen J.S., Dyrberg T., Kuhl C., Molsted-Pedersen L., Buschard K. GAD65 autoantibodies in woman with gestational or insulin dependent diabetes diagnosed during pregnancy. *Diabetologia* 1996; 39: 1329–1333.
- Järvala I.Y., Juutinen J., Koskela P. i wsp. Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age. *Diabetes Care* 2006; 29: 607–612.
- Buchanan T.A., Catalano P.M. The pathogenesis of GDM: implication for diabetes after pregnancy. *Diabetes Rev.* 1995; 3: 584–601.
- Buschard K., Buch I., Molsted-Pedersen L. Increase incidence of true type I diabetes acquired during pregnancy. *Br. Med. J.* 1987; 294: 275–279.
- Bingley P.J., Christie M.R., Bonifacio E. i wsp. Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody positive relatives. *Diabetes* 1994; 43: 1304–1310.
- Verge C.F., Gianani R., Kawasaki E. i wsp. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926–933.
- Füchtenbusch M., Ferber K., Standl E., Ziegler A.G. Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening. *Diabetes* 1997; 46: 1459–1467.
- Bo S., Menato G., Pinach S. i wsp. Clinical characteristics and outcome of pregnancy in women with gestational hyperglycaemia with and without antibodies to β -cell antigens. *Diabet. Med.* 2003; 20: 64–68.
- Whittingham S., Byron S.L., Tuomilehto J. i wsp. Autoantibodies associated with presymptomatic insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Diabet. Med.* 1997; 14: 678–685.
- Tuomilehto J., Zimmet P., Mackay I.R. i wsp. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet* 1994; 343: 1383–1385.
- Damm P., Kuhl C., Buschard K. Prevalence and predictive value of islet cell antibodies and autoantibodies in women with gestational diabetes. *Diabet. Med.* 1994; 11: 558–563.
- Ferber K., Keller E., Albert E.D., Ziegler A.G. Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 2342–2348.
- Beischer N.A., Wein P., Sheedy M.T., Mackay I.R., Rowley M.J., Zimmet P. Prevalence of antibodies to glutamic acid decarboxylase in women who have had gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 173: 1563–1569.
- Kousta E., Lawrence N.J., Anyaoku V., Johnston D.G., McCarthy M.I. Prevalence and features of pancreatic islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes from different ethnic groups. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 108: 716–720.
- Ivarsson S.A., Ackefors M., Carlsson A. i wsp. Glutamate decarboxylase antibodies in nondiabetic pregnancy proceeds insulin-dependent diabetes in the mother but not necessarily in the offspring. *Autoimmunity* 1997; 26: 261–269.
- Dozio N., Beretta A., Belloni C. i wsp. Low prevalence of islet autoantibodies in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 81–83.
- Mayrhofer M., Rabin D.U., Messenger L., Standl E., Ziegler A.G. Value of ICA512 antibodies for prediction and diagnosis

- of type 1 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* 1996; 104: 228–234.
30. Bonifacio E., Genovese S., Braghi S. i wsp. Islet autoantibody markers in IDDM: risk assessment strategies yielding high sensitivity. *Diabetologia* 1995; 38: 816–822.
31. Thai A.C., Eisenbarth G.S. Natural history of IDDM. *Diab. Rev.* 1993; 1: 1–14.
32. Solomon C.G., Willett W.C., Rich-Edwards J. i wsp. Variability in diagnostic criteria for gestational diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 12–16.
33. Deerochanawong C., Putiyanum C., Wongsuryrat M., Serirat S., Jinayon P. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996; 39: 1070–1073.
34. Moses R.G., Moses M., Russell K.G., Schier G.M. The 75-g glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes Care* 1998; 21: 1807–1811.
35. Schmidt M.I., Duncan B.B., Reichelt A.J. i wsp. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with 2-h 75-g OGTT and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1151–1155.
36. Lindsay M.K., Graves W., Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complication. *Obstet. Gynecol.* 1989; 73: 103–106.
37. Bevier W.C., Fischer R., Jovanovic L. Treatment of women with abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *Am. J. Perinatol.* 1999; 16: 269–275.
38. Sermer M., Naylor C.D., Gare D.J. i wsp. for the Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Investigators. Impact of increasing glucose intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185: 413–419.